

Gangguan Sistem Imun pada Anak Autistik

Diana Krisanti Jasaputra

Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha

Resume

Autisme pada anak merupakan gangguan perkembangan yang muncul pada usia batita (bawah tiga tahun), yang menyebabkan mereka tidak mampu membentuk hubungan sosial atau mengembangkan komunikasi normal.

Salah satu kelainan yang dijumpai pada anak autistik adalah gangguan sistem imun antara lain (1) Defisiensi Sistem Imun seperti defisiensi enzim myeloperoxidase, defek pada limfosit T dan Limfosit B, defisiensi Ig A, yang berfungsi untuk melindungi sepanjang dinding saluran cerna terhadap paparan benda asing, dan defisiensi komplemen C4b. (2) Kelainan Autoimun, dengan dibentuknya antibodi terhadap infeksi virus baik yang alamiah maupun yang berasal dari vaksin dan antibodi terhadap infeksi jamur seperti *Candida albicans*, yang mana antibodi tersebut dapat bereaksi silang dengan myelin otak, atau jaringan otak sehingga terjadi gangguan perkembangan saraf anak-anak autistik. dan (3) Fenomena alergi makanan pada anak autistik yang mana gangguan ini didasari oleh adanya defisiensi sistem imun dalam saluran pencernaan yang akan menyebabkan peningkatan pertumbuhan organisme seperti jamur dan masuknya benda-benda asing termasuk alergen makanan ke dalam berbagai bagian tubuh yang lain yang menimbulkan reaksi alergi dengan manifestasi antara lain gangguan perilaku seperti yang dijumpai pada autism spectrum disorder.

Salah satu cara penanggulangan defisiensi sistem imun adalah dengan pemberian IVIG. Penanggulangan terhadap pertumbuhan *Candida albicans* perlu dilakukan pula dengan pemberian diet, suplementasi makanan tertentu, dan beberapa obat-obat seperti nystatin, ketoconazole, dan kadang-kadang amphotericin B dapat diberikan dengan dosis sangat rendah per oral. Probiotik, seperti *Lactobacillus Gg* dapat diberikan untuk menjaga flora usus dalam keadaan seimbang. Penanggulangan alergi makanan, sebagai salah satu akibat defisiensi sistem imun, yang paling penting adalah eliminasi alergen makanan dari diet penderita. Makanan-makanan yang dipantang ini sebaiknya ditentukan dengan tes alergi misalnya dengan pemeriksaan Ig E RAST dalam darah. Obat-obat anti alergi dan anti radang seperti antihistamin penghambat reseptor H1 dan H2, ketotifen, kortikosteroid, dan penghambat sintesis prostaglandin dapat diberikan.

Pendahuluan

Autisme pada anak merupakan gangguan perkembangan yang muncul pada usia batita (bawah tiga tahun), yang menyebabkan mereka tidak mampu

membentuk hubungan sosial atau mengembangkan komunikasi normal. Anak autis menjadi terisolasi dari kontak dengan orang lain dan tenggelam pada dunianya sendiri yang diekspresikan

dalam minat dan perilaku yang terpaku dan diulang-ulang. Kelainan anak autis ini mulai dari yang ringan sampai yang berat sehingga dikatakan suatu spektrum kelainan atau *Autism Spectrum Disorder (ASD)*.

Prevalensi autisme kurang lebih 2-5 kasus per 10 000 anak-anak di bawah usia 12 tahun. Pada kebanyakan kasus autisme dimulai sebelum usia 36 bulan.

Fisik anak-anak penyandang autisme ini ternyata jauh dari sempurna. Gangguan-gangguan yang terjadi pada anak-anak autistik ini umumnya meliputi tiga sistem, yaitu Sistem Imun, Sistem Susunan Saraf Pusat, dan Sistem Pencernaan.

Gangguan Sistem Imun Pada Anak Autis

Sistem imun berfungsi dalam mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi. Sistem imun ini merupakan suatu sistem yang kompleks karena sistem imun harus dapat memberikan respon terhadap invasi berbagai agen infeksius termasuk bakteri, virus, jamur, dan lain-lain.

Secara umum, sistem imunitas terdiri dari dua bagian, yaitu sistem imunitas bawaan

dan sistem imunitas yang didapat. Sistem imunitas bawaan merupakan sistem imunitas non spesifik yang terdiri dari berbagai sistem sawar (barier) tubuh yang mempertahankan tubuh melalui sistem mekanik, fisik, kimia, sistem seluler, dan enzimatis. Sedangkan, sistem imunitas spesifik adalah sistem pertahanan tubuh yang melibatkan sel imunokompeten seperti limfosit T dan limfosit B. Pada keadaan sesungguhnya kedua sistem ini bukan merupakan sistem terpisah, namun merupakan sistem yang terintegrasi secara sempurna.

Sistem imun sebagian besar berlokasi di dalam atau dekat dengan saluran pencernaan untuk mencegah masuknya benda-benda asing ke dalam berbagai bagian tubuh yang lain. Defek pada sistem imun dapat menyebabkan peningkatan pertumbuhan mikroorganisme tertentu seperti jamur di dalam saluran pencernaan. Defek sistem imun ini juga menyebabkan meningkatnya insidensi penyakit infeksi pada individu tersebut. Menurut penelitian, defek yang terjadi pada anak autistik meliputi semua bagian dalam sistem imun. Hal inilah

yang menjelaskan seringnya berbagai penyakit infeksi menyerang anak autis. Penyakit infeksi yang sering timbul ini menyebabkan penggunaan antibiotik yang sering pula. Beberapa orang tua penderita autis melaporkan lebih dari 50 kali infeksi telinga yang terjadi pada anak mereka. Antibiotik yang digunakan untuk membunuh kuman di dalam telinga, juga akan membunuh sejumlah besar mikroorganisme normal di dalam saluran pencernaan, sehingga mikroorganisme patogen seperti jamur dan bakteri patogen (seperti *Clostridia*) berproliferasi di dalam saluran pencernaan.

Selain itu, salah satu keadaan yang mengakibatkan sering terjangkitnya infeksi telinga, atau infeksi lainnya disebut sebagai imunodefisiensi, yang berarti adanya kelemahan atau defisiensi sistem imun. Imunodefisiensi dapat disebabkan oleh defisiensi antibodi seperti IgG, IgA, dan IgM. Frekuensi kelainan berbagai macam antibodi cukup tinggi pada anak autis. Limfosit T, yang berperan dalam imunitas seluler, berfungsi membunuh benda asing atau jaringan yang terinfeksi oleh virus dengan

memproduksi interleukin (IL) guna peningkatan respon imun. Konsentrasi IL-12 dan interferon gamma dalam darah anak autistik jauh lebih tinggi dibandingkan anak normal. Hal ini mengindikasikan adanya aktivasi sistem imun, dan kemungkinan merupakan reaksi simpang akibat pemberian vaksin. Selain itu, salah satu tipe limfosit yang juga berperan dalam imunitas seluler adalah *Natural Killer cells* (NK). Sekitar 38% - 45 % anak autis mempunyai jumlah sel NK yang rendah dan sel-sel T yang tidak normal. Penurunan sel-sel CD 4, suatu subtipe sel T, pada anak autis mungkin merupakan penyebab lain terjadinya kolonisasi *Candida Albicans*. Selain itu, ketidaknormalan sistem imun pada anak autis mungkin diakibatkan pula oleh adanya defisiensi *dipeptidyl peptidase IV*.

Tipe-tipe Defisiensi Imun pada Anak Autistik

Defisiensi Myeloperoxidase

Myeloperoxidase adalah enzim yang dijumpai di dalam sel-sel darah putih (neutrofil) yang mereaksikan hidrogen peroksida dan ion klorida untuk membentuk ion hipoklorit, suatu zat aktif yang sama

dengan yang terkandung dalam pemutih yang biasa digunakan di rumah tangga. Ion hipoklorit membunuh jamur seperti juga pemutih yang digunakan di rumah tangga. Jika enzim ini mengalami defisiensi maka sel-sel darah putih tidak dapat memproduksi ion hipoklorit untuk membunuh jamur, sehingga terjadi pertumbuhan jamur yang berlebihan. Pasien-pasien dengan gangguan ini sering mengalami infeksi jamur pada kuku atau dapat pula mengalami infeksi jamur sistemik.

Defisiensi *myeloperoxidase* dapat merupakan kelainan genetik atau suatu kelainan yang didapat. Kelainan genetik tersebut berhubungan dengan mutasi pada pasangan kromosom 17 atau berhubungan dengan defisiensi biotinidase. Kelainan enzim *myeloperoxidase* yang didapat berhubungan dengan keracunan logam berat, defisiensi asam folat atau vitamin B-12, infeksi yang berat, dan leukemia.

Imunodefisiensi Berat / Severe combined immunodeficiency disease (SCID)

Pada imunodefisiensi berat atau *Severe combined immunodeficiency disease*,

kelainan yang dijumpai adalah adanya cacat pada limfosit T dan limfosit B sehingga baik imunitas seluler maupun imunitas humoral mengalami gangguan. Penyakit ini dapat berhubungan dengan kelainan genetik pada kromosom X atau pada salah satu kromosom yang lain. Kelainan genetik yang menimbulkan defisiensi enzim *purine nucleoside phosphorylase* atau *adenosine deaminase* juga menyebabkan SCID. Infeksi *Candida Sp.* sering dijumpai pada penyakit imunodefisiensi berat ini.

Defisiensi Ig A yang selektif

Imunodefisiensi ini terjadi pada 1 orang dari 600-1000 orang Eropa. Penyebab defisiensi Ig A masih belum diketahui. Pada beberapa kasus imunodefisiensi ini tampaknya dipengaruhi oleh faktor keturunan tetapi pada beberapa kasus lainnya tidak. Pada beberapa kasus, defisiensi Ig A ini disertai dengan kelainan pada kromosom 18, namun pada umumnya, defisiensi Ig A tidak disertai kelainan kromosom. Obat-obatan atau infeksi virus dapat menimbulkan defisiensi IgA. Sejumlah pasien dengan defisiensi IgA juga sensitif terhadap glutein.

Defisiensi Complement C4b

Sistem komplemen merupakan sistem yang komplek yang terdiri dari 20 protein yang disebut komplemen. Komplemen merupakan bagian dari sistem imun yang berfungsi untuk menghancurkan jamur, virus dan bakteri. Sistem komplemen dapat berintegrasi dengan membran sel berbagai spesies bakteri dan hasil tambahan komplemen menarik sel-sel darah putih untuk menghancurkan sekaligus membersihkan sisa bakteri yang telah dihancurkan tersebut.

Beberapa komponen komplemen dapat menyelimuti bakteri, sehingga bakteri tersebut dapat dengan mudah di"makan" oleh sel-sel darah putih. Konsentrasi komplemen C4b pada penderita autis mengalami penurunan. Penderita yang mengalami defisiensi komplemen C4b ini mudah terinfeksi oleh jamur dan bakteri seperti *Streptococcus pneumoniae* dan *Haemophilus influenza*, dua bakteri yang sering menimbulkan infeksi telinga.

Kelainan Autoimun pada Anak Autis

Infeksi virus seperti morbili yang secara alamiah atau yang berasal dari vaksin diduga dapat memicu pembentukan antibodi yang akan beraksi silang dengan myelin otak, yang mengganggu pertumbuhan dan perkembangan jaringan saraf anak.

Penderita dengan Candidiasis sering memproduksi antibodi terhadap *Candida* yang juga bereaksi terhadap berbagai jaringan tubuh manusia seperti otak, ginjal, pancreas, limpa, thymus, dan hati. Bahkan, antibodi anti-jamur yang sama ini ternyata juga bereaksi pada protein gandum. Hal inilah yang menjelaskan mengapa titer antibodi terhadap protein gandum sangat tinggi pada anak autis, dan mengapa mereka sangat sensitif terhadap protein gandum. Salah satu bagian utama protein gandum yang disebut alpha-gliadin sangat mirip dengan salah satu bagian protein jamur yang terlibat pada reproduksi jamur (Shaw, 2002).

Phenomena Alergi Makanan pada Anak Autis

Alergi makanan, secara umum, dapat didefinisikan sebagai suatu reaksi sistem imun tubuh yang berlebihan (reaksi hipersensitivitas) akibat kontak dengan makanan atau bahan pelengkap makanan (alergen) yang tidak menimbulkan keluhan pada sebagian besar orang normal. Reaksi imun pada individu yang alergi ini berlebihan dan menimbulkan kerusakan jaringan serta gangguan fungsi organ-organ tubuh individu yang bersangkutan.

Saluran pencernaan dalam keadaan normal memiliki barier yang berfungsi untuk mempertahankan diri terhadap berbagai antigen seperti bakteri, virus, parasit, dan protein makanan / alergen makanan. Barier ini berupa : (1) barier imunologik, seperti Ig A spesifik, Ig G spesifik, dan sistem retikulo endotelial. (2) barier fisiologik yang memecah antigen dalam lumen saluran pencernaan, yaitu asam lambung, pepsin, enzim pankreas, enzim-enzim usus, dan aktivitas lisozim sel-sel epitelial usus, cairan mukus usus, komposisi membran usus dengan mikrovilinya, dan

adanya gerakan peristaltik usus yang dapat mengurangi kontak mukosa dengan substansi antigenik dalam lumen usus (Moh. Djuffrie, 2001).

Sistem imun yang merupakan bagian dari barier usus pada anak autistik mengalami berbagai gangguan, sehingga individu tersebut menjadi rentan terhadap invasi bakteri, virus, dan jamur, seperti *Candida albicans*. Saluran pencernaan anak-anak autistik umumnya mengalami peradangan kronik, dan hal ini menyebabkan masuknya benda-benda asing termasuk alergen makanan dalam bentuk makromolekul ke dalam berbagai bagian tubuh yang lain. Alergen makanan dalam bentuk makromolekul ini dikenali oleh sistem imun sebagai benda asing yang harus dimusnahkan, sehingga terjadilah aktivasi sistem imun yang umumnya dikenal sebagai reaksi hipersensitivitas tipe I

Manifestasi penyakit alergi yang timbul dapat bermacam-macam, tergantung pada kepekaan penderita, dan di mana alergen tersebut mengadakan kontak dengan bagian tubuh penderita. Gejala alergi ini dapat pula timbul

pada beberapa tempat secara bersamaan.

Gangguan perilaku akibat reaksi alergi dapat berupa hiperaktif (akibat pewarna kimia dan bahan alam yang menghasilkan salisilat serta mungkin gula, dengan gejala *irritable, lethargic*). Hiperaktif, impulsif, perilaku yang merusak mungkin akibat bahan pelengkap makanan.

Gangguan perilaku dapat pula berupa ADHD (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*) suatu keadaan pada anak yang hiperaktif, hiperkinesis, dengan gangguan fungsi otak yang minimal dengan tanda-tanda aktivitas berlebihan, kurang perhatian, tidak disiplin, perilaku yang kurang baik di sekolah (Terr, 1998).

Anak autistik dengan gangguan perilaku akibat alergi makanan biasanya disertai dengan gejala-gejala telinga merah, pipi merah, adanya garis hitam di sekitar mata, kantung mata, kerutan di bawah mata, mata berkaca-kaca/berair, hidung meler, mengusap-usap hidung, tidak sadar lingkungan, bengong, tidak suka disentuh, diare/konstipasi, BAK berlebihan, kulit gatal/biduran, ekzim, agresif, lidah putih,

mood swings, hiperaktif, letupan emosi.

Penanggulangan Gangguan Sistem Imun Pada Anak Autis

Salah satu cara penanggulangan defisiensi sistem imun pada anak autistik adalah dengan pemberian imunoglobulin secara intravena (IVIG). Setelah pemberian IVIG, sebagian kecil anak autistik mengalami perbaikan. Perbaikan ini berupa adanya kontak mata, anak menjadi lebih tenang, perbaikan perilaku sosial, pengurangan *echolalia*, perbaikan artikulasi dalam berbicara, peningkatan jumlah kata yang dapat diucapkan. Mekanisme terjadinya perbaikan setelah pemberian IVIG masih belum jelas, mungkin terjadi peningkatan kemampuan sistem imun untuk mengatasi jamur, yang mana mengurangi efek buruknya pada otak. Pemberian IVIG mungkin juga menyebabkan penurunan produksi antibodi terhadap myelin otak.

Selain IVIG, Cimetidine juga dapat diberikan. Obat ini digunakan untuk merangsang sistem imun, khususnya sel-sel darah putih untuk melawan Candidiasis. Kombinasi

suplementasi zinc dan Cimetidine terbukti dapat mengatasi infeksi berulang pada individu dengan defisiensi sistem imun.

Terapi lain yang juga dapat diberikan adalah *transfer factor therapy*, yang mentransferkan molekul-molekul yang berperan dalam sistem imun individu yang normal kepada individu dengan defisiensi sistem imun. Pemberian *bovine colostrum* dapat pula diberikan, namun kesulitannya *bovine colostrum* mengandung protein *casein* atau protein lain yang menimbulkan reaksi alergi. *Interleukin-2* (IL-2) dengan dosis rendah dapat diberikan juga untuk merangsang proliferasi dan aktivasi sel-sel T, sel-sel B, limfosit granuler, makrofag, dan *natural killer cells* (Shaw, 2002).

Berbagai gangguan barier pertahanan pada saluran pencernaan perlu diatasi pula. *Inflammatory Bowel Syndrome* pada anak autistik dapat pula menimbulkan defisiensi zat-zat gizi yang harus ditanggulangi. Salah satu cara penanggulangannya adalah dengan pemberian antioksidan dan berbagai vitamin serta mineral.

Penanggulangan pertumbuhan *Candida albicans*

berlebihan dan yang dapat menimbulkan reaksi hipersensitivitas perlu dilakukan pula. Penanggulangannya dapat berupa diet, suplementasi makanan tertentu, dan beberapa obat-obat tertentu. Diet yang dianjurkan berupa pengurangan masukan gula, pengurangan ragi, dan makanan lain yang dianggap dapat menyuburkan pertumbuhan *Candida albicans*. Obat-obat nystatin, ketoconazole, dan kadang-kadang amphotericin B dapat diberikan dengan dosis sangat rendah per oral. Probiotik, seperti *lactobacillus Gg* dapat diberikan untuk menjaga flora usus dalam keadaan seimbang.

Penanggulangan alergi makanan yang paling penting adalah eliminasi alergen makanan tersebut dari diet penderita. Makanan-makanan yang dipantang ini sebaiknya ditentukan dengan tes alergi misalnya dengan pemeriksaan Ig E RAST dalam darah. Dengan demikian, makanan yang alergi saja yang dipantang oleh penderita dan tidak terjadi kekurangan gizi. Pemeriksaan Ig E dan Ig G spesifik akan diperoleh hasil dengan 4 katagori yaitu tinggi, sedang, rendah, dan sangat rendah.

Makanan yang harus dipantang oleh penderita adalah makanan dengan katagori tinggi dan sedang. Dan berdasarkan hasil pemeriksaan Ig E dan Ig G spesifik tersebut, penderita melakukan diet rotasi 4 hari, yaitu dengan merotasikan makanan-makanan yang memiliki katagori rendah dan sangat rendah.

Protein *casein* dan *glutein* yang berasal dari susu sapi dan gandum sebaiknya dihindari karena enzim untuk mencerna protein ini pada anak autistik mengalami kerusakan dan sisa pencernaannya menimbulkan gangguan pada otak. Bahan-bahan pelengkap makanan seperti bahan pewarna sintetik dan MSG, dan bahan-bahan kimia lain (seperti formaldehyde, phenol, ethanol, ammonia, hydrocarbon, petrochemical, cairan pembersih, cat, asap (rokok), bensin, minyak pelumas, parfum, pewarna pakaian sintetik, pestisida, bahan plastik, bahan dasar untuk konstruksi bangunan, dan karpet baru) sebaiknya dihindari, karena bahan-bahan ini juga mempengaruhi perilaku penderita. Minuman yang dianjurkan adalah air suling.

Obat-obat anti alergi dan anti radang seperti antihistamin penghambat reseptor H1 dan H2, ketotifen, kortikosteroid, dan penghambat sistesis prostaglandin dapat diberikan, namun penggunaannya masih kontroversial.

Pada saluran pencernaan yang memiliki barier pertahanan yang baik, alergi makanan jarang terjadi. Oleh karena itu, pencegahan alergi makanan dapat dilakukan dengan pemberian ASI selama mungkin karena ASI mengandung Ig A yang memblok pengambilan alergen dari lumen usus.

Ringkasan

Autisme pada anak merupakan gangguan perkembangan yang muncul pada usia batita (bawah tiga tahun), yang menyebabkan mereka tidak mampu membentuk hubungan sosial atau mengembangkan komunikasi normal.

Salah satu kelainan yang dijumpai pada anak autis adalah gangguan sistem imun antara lain (1) Defisiensi Sistem Imun seperti defisiensi enzim *myeloperoxidase*, defek pada limfosit T dan Limfosit B, defisiensi Ig A, yang berfungsi untuk melindungi sepanjang

dinding saluran cerna terhadap paparan benda asing, dan defisiensi komplemen C4b. (2) Kelainan Autoimun, dengan dibentuknya antibodi terhadap infeksi virus baik yang alamiah maupun yang berasal dari vaksin dan terhadap infeksi jamur seperti *Candida albicans*, yang mana antibodi tersebut dapat bereaksi silang dengan myelin otak, atau jaringan otak sehingga terjadi gangguan perkembangan saraf anak-anak autistik. dan (3) Fenomena alergi makanan pada anak autistik yang mana gangguan ini didasari oleh adanya defisiensi sistem imun dalam saluran pencernaan akan menyebabkan peningkatan pertumbuhan organisme seperti jamur dan masuknya benda-benda asing termasuk alergen makanan ke dalam berbagai bagian tubuh yang lain yang menimbulkan reaksi alergi dengan manifestasi antara lain gangguan perilaku seperti yang dijumpai pada *autism spectrum disorder*.

Salah satu cara penanggulangan defisiensi sistem imun adalah dengan pemberian IVIG. Penanggulangan terhadap pertumbuhan *Candida albicans* perlu dilakukan pula dengan pemberian diet, suplementasi

makanan tertentu, dan beberapa obat-obat seperti nystatin, ketoconazole, dan kadang-kadang amphotericin B dapat diberikan dengan dosis sangat rendah per oral. Probiotik, seperti *Lactobacillus Gg* dapat diberikan untuk menjaga flora usus dalam keadaan seimbang. Penanggulangan alergi makanan, sebagai salah satu akibat defisiensi sistem imun, yang paling penting adalah eliminasi alergen makanan dari diet penderita. Makanan-makanan yang dipantang ini sebaiknya ditentukan dengan tes alergi misalnya dengan pemeriksaan Ig E RAST dalam darah. Obat-obat anti alergi dan anti radang seperti antihistamin penghambat reseptor H1 dan H2, ketotifen, kortikosteroid, dan penghambat sintesis prostaglandin dapat diberikan.

Daftar Pustaka

Bush, R.K., Taylor, S.L., 1998., Adverse Reaction to Food and Drug Additives., In : *Allergy Principles and Practice*, (Middleton, E., Reed, C.E., Ellis, E.F., Adkinson, N.F., Yunginger, J.W., Busse, W.W., Ed) Volume II, St Louis Baltimore Boston Carlsbad Chicago Minneapolis New York Philadelphia portland London Milan Sydney Tokyo Toronto, page 1183 – 1198.

- Insel, P. A., 1996., Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in The Treatment of Gout.. *In: The Pharmacological Basis of Therapeutics.*, Goodman & Gilman (eds). 9th ED: 618 - 619.
- Karnen Garna Bratawidjaya., 2000., *Imunologi Dasar*, Edisi 4, Jakarta Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 106-107, 122.
- Moh. Djuffrie., 2001., *Alergi Makanan.*, Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Sampson, H.A., 1998., Adverse Reaction to Foods., *In : Allergy Principles and Practice*, (Middleton, E., Reed, C.E., Ellis, E.F., Adkinson, N.F., Yunginger, J.W., Busse, W.W., Ed) Volume II, St Louis Baltimore Boston Carlsbad Chicago Minneapolis New York Philadelphia portland London Milan Sydney Tokyo Toronto, page 1162 - 1182.
- Shaw, Wiliam., 2002., *Biological Treatments for Autism and PDD.*, 2nd edition., 62-78.
- Sudigdo Adi., 2000., *Imunodermatologi bagi pemula*. Subbagian Alergi dan Penyakit Imunologi. Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung, 5-37.
- Terr, A.L., 1998., Unconventional Theories and Unproved Methods in Allergy., *In : Allergy Principles and Practice*, (Middleton, E., Reed, C.E., Ellis, E.F., Adkinson, N.F., Yunginger, J.W., Busse, W.W., Ed) Volume II, St Louis Baltimore Boston Carlsbad Chicago Minneapolis New York Philadelphia portland London Milan Sydney Tokyo Toronto, page 1235 - 1249.